

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

MacitentanTeva 10 mg filmom obložene tablete.

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla filmom obložena tableta, s utisnutim “TV” s jedne i “J7” s druge strane. Promjer tablete je približno 5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Odrasli

Macitentan Teva, je, kao monoterapija ili u kombinaciji, indiciran za dugotrajno liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kao funkcionalna klasa II do III (vidjeti dio 5.1).

##### Pedijatrijska populacija

Macitentan Teva, je, kao monoterapija ili u kombinaciji, indiciran za dugotrajno liječenje pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina i tjelesne težine  $\geq 40$  kg s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema kriterijima SZO-a kao funkcionalna klasa II do III (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

##### Doziranje

*Odrasli i pedijatrijski bolesnici mlađi od 18 godina koji teže najmanje 40 kg*

Preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Macitentan Teva je potrebno uzimati svaki dan približno u isto vrijeme.

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Macitentan Teva, potrebno mu je reći da je uzme što je prije moguće, a zatim da sljedeću dozu uzme prema redovitom rasporedu. Bolesniku je potrebno reći da u slučaju propuštene doze ne smije uzeti dvije doze istovremeno.

Filmom obložene tablete od 10 mg preporučuju se samo za pedijatrijske bolesnike koji teže najmanje 40 kg. Za pedijatrijske bolesnike koji teže manje od 40 kg dostupna je manja jačina u obliku tableta za oralnu suspenziju drugih proizvođača.

##### Posebne populacije

### *Stariji*

U bolesnika starijih od 65 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Na temelju farmakokinetičkih (PK) podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva s upotrebom macitentana u bolesnika s PAH-om s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Terapija Macitentanom Teva se ne smije započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili klinički značajno povišenim jetrenim aminotransferazama (više od 3 puta od gornje granice normale ( $> 3 \times \text{GGN}$ ); vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Na temelju PK podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema kliničkog iskustva s primjenom macitentana u bolesnika s PAH-om s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena lijeka Macitentan Teva se ne preporučuje u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje i djelotvornost macitentana u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Filmom obložene tablete nisu lomljive i treba ih progutati cijele, s vodom. Mogu se uzimati s hranom ili bez hrane.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- Žene reproduktivne dobi koje ne primjenjuju pouzdane kontracepcijske metode (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (s cirozom ili bez nje) (vidjeti dio 4.2).
- Početne vrijednosti jetrenih aminotransferaza (aspartat-aminotransferaza (AST) i/ili alaninaminotransferaza (ALT)  $> 3 \times \text{GGN}$ ) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Omjer koristi i rizika macitentana nije ustanovljen u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalne klase I prema SZO.

### Funkcija jetre

Povišenje jetrenih aminotransferaza (AST, ALT) povezano je s PAH-om i antagonistima receptora endotelina (engl. *endothelin receptor antagonists*, ERA). Terapiju macitentanom ne smije se započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili povišenim aminotransferazama ( $> 3 \times \text{GGN}$ ) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3) te se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Testove jetrenih enzima treba provesti prije početka liječenja macitentanom.

Bolesnike treba pratiti na pojave znakova oštećenja jetre, a preporučuje se i mjesečno praćenje ALT-a i AST-a. U slučaju postojanog, neobjašnjivog, klinički značajnog povišenja razina aminotransferaza ili ako je povišenje popraćeno porastom u razinama bilirubina  $> 2 \times \text{GGN}$  ili kliničkim simptomima oštećenja jetre (primjerice žuticom), potrebno je prekinuti liječenje macitentanom.

Nastavak liječenja macitentanom može se uzeti u obzir nakon povratka razina jetrenih enzima unutar normalnog raspona u bolesnika koji nisu iskusili kliničke simptome oštećenja jetre. Preporučuje se zatražiti savjet hepatologa.

### Koncentracija hemoglobina

Pad koncentracija hemoglobina povezan je s antagonistima endotelinskih receptora (ERA) uključujući macitentan (vidjeti dio 4.8). U placebo kontroliranim ispitivanjima, s macitentanom povezani padovi koncentracije hemoglobina nisu bili progresivni te su se stabilizirali nakon prvih 4 do 12 tjedana liječenja i ostali su stabilni tijekom kroničnog liječenja. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju krvnih stanica zabilježeni su s macitentanom i drugim ERA-ma. U bolesnika s teškom anemijom ne preporučuje se započinjanje liječenja macitentanom. Preporučuje se mjerenje koncentracija hemoglobina prije početka liječenja uz ponavljanje testiranja tijekom liječenja kako je klinički indicirano.

### Plućna venookluzivna bolest

Slučajevi plućnog edema prijavljeni su kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) kad se koriste u bolesnika s plućnom venookluzivnom bolesti. Shodno tome, ako se pojave znakovi plućnog edema kad se macitentan primjenjuje u bolesnika s PAH-om, potrebno je uzeti u obzir mogućnost plućne venookluzivne bolesti.

### Primjena u žena reproduktivne dobi

Liječenje macitentanom smije se započeti u žena reproduktivne dobi samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su primile odgovarajući savjet o kontracepciji te primjenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom mjesec dana nakon prekida liječenja macitentanom. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja macitentanom kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

### Istovremena primjena s jakim induktorima CYP3A4

U prisutnosti jakih induktora CYP3A4 može doći do smanjenja djelotvornosti macitentana. Kombinaciju macitentana s jakim induktorima CYP3A4 (primjerice, s rifampicinom, gospinom travom, karbamazepinom i fenitoinom) treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

### Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4

Potreban je oprez kad se macitentan primjenjuje istovremeno s jakim inhibitorima CYP3A4 (primjerice, s itrakonazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom, ritonavirovom i sakvinavirovom) (vidjeti dio 4.5).

### Istovremena primjena s umjerenim dvojnim ili kombiniranim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9

Potreban je oprez kad se macitentan primjenjuje istovremeno s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (primjerice, s flukonazolom i amiodaronom) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez i kad se macitentan primjenjuje istovremeno i s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (primjerice, s ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, verapamilom) i umjerenim inhibitorom CYP2C9 (primjerice, s mikonazolom, piperinom) (vidjeti dio 4.5).

### Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu biti pod povećanim rizikom od hipotenzije i anemije tijekom liječenja macitentanom. Stoga treba uzeti u obzir praćenje krvnog tlaka i hemoglobina. Nema kliničkog iskustva s primjenom macitentana u bolesnika s PAH-om s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u ovoj populaciji. Nema iskustva s primjenom macitentana u bolesnika koji su na dijalizi pa se stoga macitentan ne preporučuje u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### In vitro ispitivanja

Enzim CYP3A4 citokroma P450 glavni je enzim koji sudjeluje u metabolizmu macitentana i nastanku njegova aktivnog metabolita, uz manji doprinos enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (vidjeti dio 5.2). Macitentan i njegov aktivni metabolit nemaju klinički značajne inhibitorne ili induktivne

učinke na enzime citokroma P450.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori jetrenih ili bubrežnih unosnih transportera pri kliničkim značajnim koncentracijama uključujući polipeptide za prijenos organskih aniona (OATP1B1 i OATP1B3). Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu relevantni supstrati OATP1B1 i OATP1B3, ali ulaze u jetru pasivnom difuzijom.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori jetrenih ili bubrežnih efluksnih pumpi pri klinički relevantnim koncentracijama, uključujući protein rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance protein*; P-gp, MDR-1) i ekstruzijske transportere više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 i MATE2-K). Macitentan nije supstrat za P-gp/MDR-1.

Pri klinički relevantnim koncentracijama, macitentan i njegov aktivni metabolit ne stupaju u interakciju s proteinima u jetri koji su uključeni u transport žučnih soli, tj. s pumpom za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) te o natriju ovisnim kotransportnim polipeptidima za taurokolat (engl. *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP).

#### In vivo ispitivanja

**Snažni induktori CYP3A4:** Istodobna primjena rifampicina u dozi od 600 mg dnevno, snažnog induktora CYP3A4, smanjila je izloženost macitentanu u stanju dinamičke ravnoteže za 79%, ali nije utjecala na izloženost aktivnom metabolitu. Potrebno je razmotriti smanjenu djelotvornost macitentana u prisutnosti snažnog induktora CYP3A4 poput rifampicina. Kombinaciju macitentana sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

**Ketokonazol:** U prisutnosti ketokonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, izloženost macitentanu povećala se otprilike dvostruko. Predviđeno povećanje bilo je približno trostruko u prisutnosti ketokonazola u dozi od 200 mg dvaput dnevno, uz korištenje fiziološki osnovanog farmakokinetičkog (PBPK) modeliranja. Treba uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja. Izloženost aktivnom metabolitu macitentana smanjeno je za 26%. Treba postupiti oprezno kod istodobne primjene macitentana sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

**Fluconazol:** U prisutnosti flukonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, umjerenog dvojnog inhibitora CYP3A4 i CYP2C9, izloženost macitentanu može se na temelju PBPK modeliranja povećati približno 3,8 puta. Međutim, nije bilo klinički značajne promjene u izloženosti aktivnom metabolitu macitentana. Treba uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja. Treba postupiti oprezno kod istodobne primjene macitentana s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (primjerice, s flukonazolom i amiodaronom) (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez i kad se macitentan primjenjuje istovremeno i s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (primjerice, s ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, verapamilom) i umjerenim inhibitorom CYP2C9 (primjerice, s mikonazolom, piperinom) (vidjeti dio 4.4).

**Varfarin:** Macitentan koji se davao u višestrukim dozama od 10 mg jednom dnevno nije imao utjecaja na izloženost S-varfarinu (supstratu CYP2C9) ili R-varfarinu (supstratu CYP3A4) nakon pojedinačne doze od 25 mg varfarina. Farmakodinamički učinak varfarina na međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) nije bio pod utjecajem macitentana. Varfarin nije utjecao na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita.

**Sildenafil:** U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost sildenafilu od 20 mg tri puta dnevno povećana je za 15% tijekom istovremene primjene macitentana 10 mg jednom dnevno. Sildenafil, supstrat CYP3A4, nije utjecao na farmakokinetiku macitentana dok je redukcija u izloženosti aktivnom metabolitu od 15% bila prisutna. Te se promjene ne smatraju klinički značajnim. U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, dokazana je djelotvornost i sigurnost macitentana u kombinaciji sa sildefanilom.

*Ciklosporin A*: Istovremena primjena ciklosporina A 100 mg dva puta dnevno, kombiniranog inhibitora CYP3A4 i OATP, nije promijenila izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže do klinički relevantne mjere.

*Hormonski kontraceptivi*: Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije utjecao na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva (noretisteron 1 mg i etinilestradiol 35 µg).

*Lijekovi koji su supstrati proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP)*: Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije utjecao na farmakokinetiku lijeka koji je supstrat BCRP-a (riocigvat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Primjena u žena reproduktivne dobi / kontracepcija kod muškaraca i žena

Liječenje macitentanom smije se započeti u žena reproduktivne dobi samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su primile odgovarajući savjet o kontracepciji te primjenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Žene ne smiju zatrudnjati tijekom mjesec dana nakon prekida liječenja macitentanom. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja macitentanom kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni macitentana u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude još uvijek je nepoznat. Macitentan je kontraindiciran tijekom trudnoće i kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se macitentan u majčino mlijeko u ljudi. U štakora, macitentan i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Macitentan je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost muškaraca

Nakon liječenja macitentanom uočen je razvoj atrofije tubula testisa u mužjaka životinja (vidjeti dio 5.3). Smanjenja broja spermija bila su zapažena u bolesnika koji uzimaju ERA-e. Macitentan, poput drugih ERA, može imati štetan učinak na spermatogenezu u muškaraca.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Macitentan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu obavljena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, mogu se javiti nuspojave (npr. glavobolja, hipotenzija) koje bi mogle utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju SERAPHIN bile su nazofaringitis (14%), glavobolja (13,6%) i anemija (13,2%, vidjeti dio 4.4).

#### Tablični popis nuspojava

Sigurnost macitentana procijenjena je u dugoročnom placebo kontroliranom ispitivanju sa

742 odrasla i adolescentna bolesnika sa simptomatskim PAH-om (ispitivanje SERAPHIN). Srednja vrijednost trajanja liječenja iznosila je 103,9 tjedana u skupini koja je primala macitentan 10 mg i 85,3 tjedana u skupini koja je primala placebo. Nuspojave povezane s macitentanom dobivene iz ovih kliničkih ispitivanja navedene su u tablici u nastavku. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet su također uključene.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava                | Učestalost  | Nuspojava                                                             |
|------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                        | vrlo često  | nazofaringitis                                                        |
|                                                | vrlo često  | bronhitis                                                             |
|                                                | često       | faringitis                                                            |
|                                                | često       | influenca                                                             |
|                                                | često       | infekcija mokraćnog sustava                                           |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava              | vrlo često  | anemija, snižene vrijednosti hemoglobina <sup>5</sup>                 |
|                                                | često       | leukopenija <sup>6</sup>                                              |
|                                                | često       | trombocitopenija <sup>7</sup>                                         |
| Poremećaji imunološkog sustava                 | manje često | reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, svrbež, osip) <sup>1</sup> |
| Poremećaji živčanog sustava                    | vrlo često  | glavobolja                                                            |
| Krvožilni poremećaji                           | često       | hipotenzija <sup>2</sup> , navale crvenila                            |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | često       | kongestija nosa <sup>1</sup>                                          |
| Poremećaji jetre i žuči                        | često       | povišene vrijednosti aminotransferaza <sup>4</sup>                    |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki      | često       | pojačano krvarenje iz maternice <sup>8</sup>                          |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene  | vrlo često  | edem, retencija tekućine <sup>3</sup>                                 |

<sup>1</sup> Podaci izvedeni iz objedinjenih placebo kontroliranih ispitivanja.

<sup>8</sup> Uključuje preferirane pojmove: obilno menstrualno krvarenje, abnormalno krvarenje iz maternice, intermenstrualno krvarenje, krvarenje iz maternice/rodnice, polimenoreja i neredovita menstruacija. Učestalost se temelji na izloženosti kod žena.

#### Opis odabranih nuspojava

<sup>2</sup> Hipotenzija je povezana s primjenom ERA, uključujući macitentan. U ispitivanju SERAPHIN, dugoročnom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, hipotenzija je prijavljena za 7,0% bolesnika koji su primali 10 mg macitentana i 4,4% bolesnika koji su primali placebo. To odgovara 3,5 događaja / 100 bolesnik-godina koji su primali 10 mg macitentana u usporedbi s 2,7 događaja / 100 bolesnik-godina koji su primali placebo.

<sup>3</sup> Edem/retencija tekućine povezana je s primjenom ERA, uključujući macitentan. U ispitivanju SERAPHIN, dugotrajnom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, incidencija nuspojava edema u skupini koja je liječena macitentanom od 10 mg i skupini koja je primala placebo iznosila je 21,9% odnosno 20,5%. U dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), incidencija nuspojava perifernog edema u skupini koja je liječena macitentanom i skupini koja je primala placebo iznosila je 11,8% odnosno 6,8%. U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s digitalnim ulceracijama povezanim sa sistemskom sklerozom, incidencije nuspojava perifernog edema u skupinama koje su liječene macitentanom 10 mg iznosile su 13,4% do 16,1%, odnosno 6,2% do 4,5% u placebo skupinama.

#### Odstupanja laboratorijskih nalaza

#### <sup>4</sup> Jetrene aminotransferaze

Incidencija povišenja aminotransferaza (ALT/AST)  $> 3 \times \text{GGN}$  iznosila je 3,4% za skupinu koja je primala macitentan 10 mg i 4,5% za skupinu koja je primala placebo u ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om. Povišenja  $> 5 \times \text{GGN}$  dogodila su se u 2,5% bolesnika koji su primali macitentan 10 mg naspram 2% bolesnika koji su primali placebo.

#### <sup>5</sup> Hemoglobin

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan 10 mg povezan je sa srednjom vrijednosti pada hemoglobina naspram placebo od 1 g/dl. Pad u odnosu na početne vrijednosti u koncentraciji hemoglobina na ispod 10 g/dl prijavljen je u 8,7% bolesnika liječenih macitentanom 10 mg i 3,4% bolesnika liječenih placebo.

#### <sup>6</sup> Leukociti

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan od 10 mg povezan je s padom srednje vrijednosti broja leukocita u odnosu na početne vrijednosti od  $0,7 \times 10^9/\text{L}$  naspram izostanka promjene u bolesnika liječenih placebo.

#### <sup>7</sup> Trombociti

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan od 10 mg povezan je s padom srednje vrijednosti broja trombocita od  $17 \times 10^9/\text{L}$  naspram srednje vrijednosti pada od  $11 \times 10^9/\text{L}$  u bolesnika liječenih placebo.

#### Dugoročna sigurnost

Od 742 bolesnika koji su sudjelovali u pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju SERAPHIN, 550 bolesnika uključeno je u dugotrajni otvoreni produžetak ispitivanja. (Otvorena kohorta je uključila 182 bolesnika koji su nastavili uzimati 10 mg macitentana te 368 bolesnika koji su primali placebo ili 3 mg macitentana te su prešli na 10 mg macitentana)

Dugotrajno praćenje ovih 550 bolesnika tijekom medijana izloženosti od 3,3 godine i maksimuma izloženosti od 10,9 godina pokazalo je konzistentnost sigurnosnog profila s onim kako je iznad opisano za dvostruko slijepu fazu tijekom ispitivanja SERAPHIN.

#### Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 2$ do manje od 18 godina)

Sigurnost macitentana ocjenjivala se u ispitivanju TOMORROW, ispitivanju faze 3 u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om. Ukupno su 72 bolesnika u dobi od  $\geq 2$  do manje od 18 godina randomizirana i primala macitentan. Srednja vrijednost dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 10,5 godina (raspon: 2,1 – 17,9 godina). Medijan trajanja liječenja u randomiziranom ispitivanju iznosio je 168,4 tjedna (raspon: 12,9 – 312,4 tjedna) u skupini koja je primala macitentan.

Sveukupno je sigurnosni profil u toj pedijatrijskoj populaciji odgovarao onomu opaženom u odrasloj populaciji. Uz nuspojave navedene u gornjoj tablici, u pedijatrijskoj su populaciji prijavljene sljedeće dodatne nuspojave: infekcija gornjih dišnih putova (31,9%), rinitis (8,3%) i gastroenteritis (11,1%).

#### Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 1$ mjeseca do manje od 2 godine)

Uključeno je dodatnih 11 bolesnika u dobi od  $\geq 1$  mjeseca do manje od 2 godine, koji su primali Opsumit bez randomizacije: 9 bolesnika iz skupine koja je primala otvoreno liječenje u ispitivanju TOMORROW i 2 japanska bolesnika iz ispitivanja PAH3001. Pri uključivanju u ispitivanje raspon dobi bolesnika iz ispitivanja TOMORROW iznosio je 1,2 – 1,9 godina, a medijan trajanja liječenja 37,1 tjedan (raspon: 7,0 – 72,9 tjedana). Dva bolesnika iz ispitivanja PAH3001 pri uključivanju su bila stara 21 mjesec odnosno 22 mjeseca.

Sveukupno je sigurnosni profil u toj pedijatrijskoj populaciji odgovarao onomu opaženom u odrasloj populaciji i pedijatrijskoj populaciji u dobi od  $\geq 2$  godine do manje od 18 godina. Međutim, dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o sigurnosti da bi se mogli donijeti robusni zaključci o sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 2 godine.

Sigurnost macitentana u djece mlađe od 2 godine nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Macitentan je primijenjen u zdravih odraslih ispitanika kao pojedinačna doza do 600 mg. Uočene su nuspojave poput glavobolje, mučnine i povraćanja. U slučaju predoziranja, prema potrebi moraju se primijeniti standardne suportivne mjere. Nije vjerojatno da će dijaliza biti djelotvorna zbog visokog stupnja vezivanja macitentana za proteine plazme.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju.  
ATK oznaka: C02KX04.

#### Mehanizam djelovanja

Endotelin (ET)-1 i njegovi receptori (ETA i ETB) posreduju različite učinke poput vazokonstrikcije, fibroze, proliferacije stanica, hipertrofije i upale. U uvjetima bolesti poput PAH-a, lokalni ET sustav je brojčano pojačan te je uključen u vaskularnu hipertrofiju i oštećenje organa.

Macitentan je peroralno aktivan, potentan antagonist endotelinskih receptora aktivan na ETA i na ETB receptorima i približno 100 puta selektivniji za ETA u usporedbi s ETB *in vitro*. Macitentan pokazuje visoki afinitet i održivu zauzetost ET receptora u humanim stanicama glatkih mišića plućnih arterija. To sprječava endotelinom posredovanu aktivaciju drugog sustava glasnika koja uzrokuje vazokonstrikciju i proliferaciju stanica glatkih mišića.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Djelotvornost u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom*

Multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, ispitivanje ishoda faze III, u paralelnim skupinama s fokusom na događaj (AC-055-302/SERAPHIN) provedeno je u 742 bolesnika sa simptomatskim PAH-om koji su bili nasumično raspodijeljeni u tri različite skupine za liječenje (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] ili 10 mg [N = 242] macitentana jednom dnevno), kako bi se procijenio dugoročni učinak na morbiditet ili mortalitet.

Na početku, većina uključenih bolesnika (64%) liječeni su stabilnom dozom specifične terapije za PAH, bilo oralnim inhibitorima fosfodiesteraze (61%) i/ili inhaliranim/oralnim prostanoidima (6%).

Primarni ishod bilo je vrijeme do prve pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta pa sve do kraja dvostruko slijepog liječenja, definiranog kao smrt ili atrijska septostomija ili transplantacija pluća ili početak primjene intravenskih (i.v.) ili supkutanih (s.c.) prostanoida ili druge vrste pogoršanja PAH-a. Druga pogoršanja PAH-a definirana su kao prisutnost sve tri sljedeće komponente: održani pad u 6-minutnoj udaljenosti hodanja (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) od najmanje 15% od početne vrijednosti; pogoršanje simptoma PAH-a (pogoršanje funkcionalne klase SZO ili zatajenje desnog srca); te im je potrebno novo liječenje PAH-a. Svi su događaji potvrđeni od strane neovisnog povjerenstva za procjenu koje nije raspolagalo podacima o alokaciji terapije.

Svim bolesnicima kontroliran je vitalni status do dovršetka ispitivanja. Dovršetak ispitivanja je

proglašen kad je dosegnut prethodno definirani broj događaja primarnih ishoda. U razdoblju između kraja liječenja i dovršetka ispitivanja, bolesnici su mogli primiti otvoreno liječenje macitentanom 10 mg ili zamjensku terapiju za PAH. Ukupni medijan trajanja dvostruko slijepog liječenja iznosio je 115 tjedana (do maksimalno 188 tjedana na macitentanu).

Srednja vrijednost dobi svih bolesnika iznosila je 46 godina (raspon 12 – 85 godina uključujući 20 bolesnika mlađih od 18 godina, 706 bolesnika u dobi između 18 i 74 godine i 16 bolesnika u dobi od 75 godina i starijih) dok je većina ispitanika bila bijele rase (55%) i ženskog spola (77%). Približno 52% bolesnika bili su u SZO funkcionalnoj klasi II, 46% ih je bilo u SZO funkcionalnoj klasi III, a 2% u SZO funkcionalnoj klasi IV.

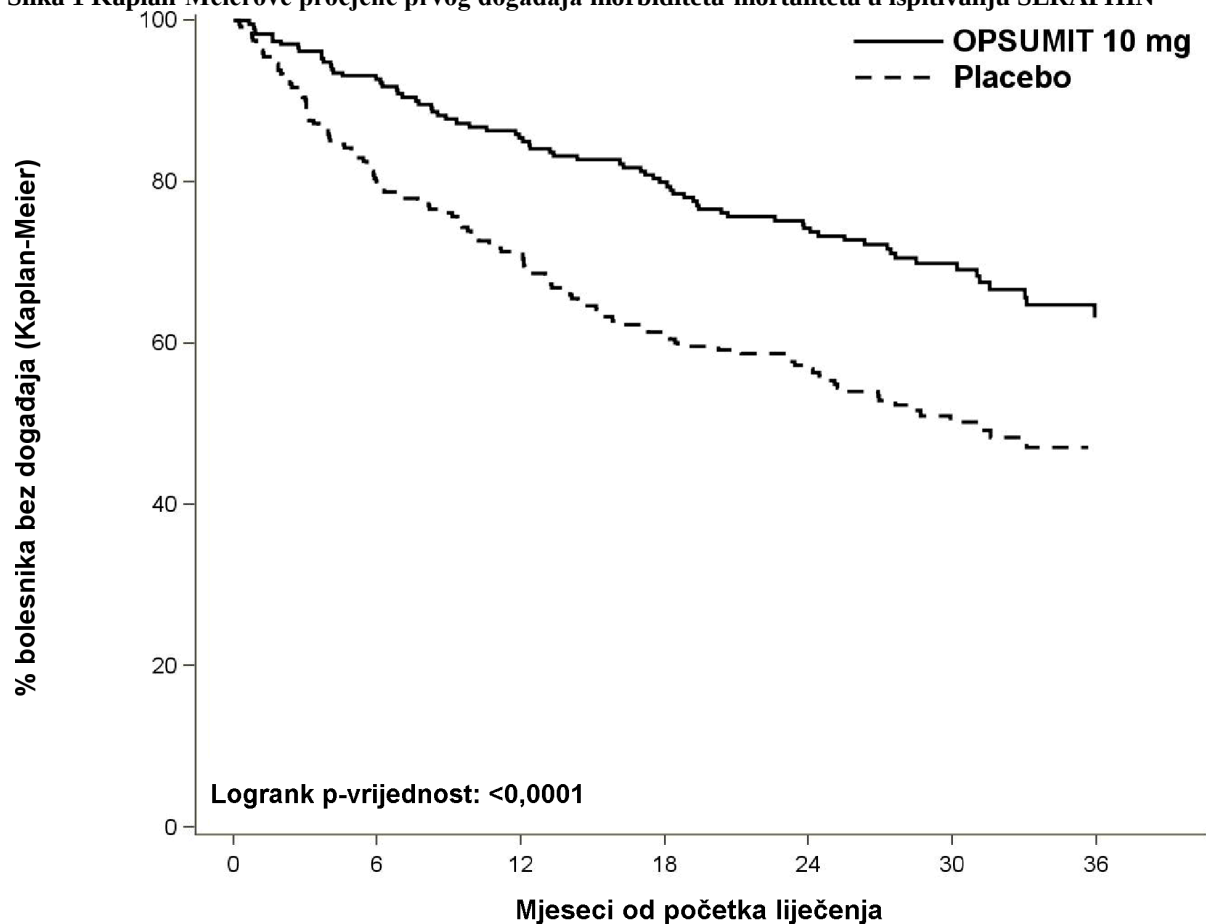
Idiopatski ili nasljedni PAH bio je najčešća etiologija u populaciji ispitivanja (57%), nakon čega je slijedio PAH zbog poremećaja vezivnog tkiva (31%), PAH povezan s korigiranom jednostavnom srčanom bolesti (8%) i PAH povezan s drugim etiologijama (lijekovi i toksini [3%] i HIV [1%]).

### Mjere ishoda

Liječenje macitentanom 10 mg uzrokovalo je 45% smanjenje rizika (omjer hazarda [HR] 0,55; 97,5% CI: 0,39 do 0,76; log-rang  $p < 0,0001$ ) kompozitne mjere ishoda morbiditeta/mortaliteta do kraja liječenja kad je provedena usporedba s placebom [slika 1 i tablica 1]. Učinak liječenja utvrđen je ranije te je održan.

Djelotvornost macitentana 10 mg kao primarna mjera ishoda bila je konzistentna širom podskupina po dobi, spolu, etničkom podrijetlu, zemljopisnoj regiji, etiologiji, monoterapiji ili kombinaciji s drugim PAH terapijama i prema funkcionalnoj klasi SZO (I/II i III/IV).

Slika 1 Kaplan-Meierove procjene prvog događaja morbiditeta-mortaliteta u ispitivanju SERAPHIN



**Broj pod rizikom**

|               |     |     |     |     |     |    |    |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| OPSUMIT 10 mg | 242 | 208 | 187 | 171 | 155 | 91 | 41 |
| Placebo       | 250 | 188 | 160 | 135 | 122 | 64 | 23 |

**Broj pod rizikom**

|                  |     |     |     |     |     |    |    |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Macitentan 10 mg | 242 | 208 | 187 | 171 | 155 | 91 | 41 |
| Placebo          | 250 | 188 | 160 | 135 | 122 | 64 | 23 |

Tablica 1 Sažetak ishoda događaja

| Mjere ishoda i statistika                    | Bolesnici s događajima |                          | Usporedba terapija: macitentan 10 mg naspram placeba |                                        |                            |                       |
|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                                              | Placebo (N=250)        | Macitentan 10 mg (N=242) | Smanjenje apsolutnog rizika                          | Smanjenje relativnog rizika (97,5% CI) | HR <sup>a</sup> (97,5% CI) | Log-rank p-vrijednost |
| Događaj morbiditeta-mortaliteta <sup>b</sup> | 53%                    | 37%                      | 16%                                                  | 45% (24%; 61%)                         | 0.55 (0,39; 0,76)          | < 0,0001              |
| Smrt <sup>c</sup> n (%)                      | 19 (7,6%)              | 14 (5,8%)                | 2%                                                   | 36% (-42%; 71%)                        | 0.64 (0,29; 1,42)          | 0,20                  |
| Pogoršanje PAH-a n (%)                       | 93 (37,2%)             | 59 (24,4%)               | 13%                                                  | 49% (27%; 65%)                         | 0.51 (0,35; 0,73)          | < 0,0001              |
| Početak liječenja                            | 6 (2,4%)               | 1 (0,4%)                 | 2%                                                   |                                        |                            |                       |

|                                             |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <b>i.v./s.c.<br/>prostanoidom<br/>n (%)</b> |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|

<sup>a</sup> = na temelju Coxova modela proporcionalnog hazarda

<sup>b</sup> = % bolesnika s događajem u 36. mjesecu =  $100 \times (1 - \text{KM procjena})$

<sup>c</sup> = svi uzroci smrti do kraja liječenja neovisno o prijašnjem pogoršanju

Broj smrti od svih uzroka do kraja ispitivanja u skupini koja je primala macitentan 10 mg bio je 35 naspram 44 u skupini koja je primala placebo (HR 0,77; 97,5% CI: 0,46 do 1,28).

Rizik od smrti povezan s PAH-om ili hospitalizacije zbog PAH-a do kraja liječenja smanjen je za 50% (HR 0,50; 97,5% CI: 0,34 do 0,75; log-rang  $p < 0,0001$ ) u bolesnika koji su primali macitentan 10 mg (50 događaja) u usporedbi s placebom (84 događaja). U 36. mjesecu, 44,6% bolesnika liječenih placebom i 29,4% bolesnika na macitentanu 10 mg (smanjenje apsolutnog rizika = 15,2%) hospitalizirano je zbog PAH-a ili je umrlo od uzroka povezanih s PAH-om.

#### Simptomatske mjere ishoda

Funkcionalni kapacitet procijenjen je kao sekundarna mjera ishoda. Liječenje macitentanom 10 mg u 6. mjesecu rezultiralo je u placebom korigiranom srednjom vrijednosti porasta vrijednosti 6MWD od 22 metra (97,5% CI: 3 do 41;  $p = 0,0078$ ). Procjena 6MWD po funkcionalnoj klasi rezultirala je placebom korigiranom srednjom vrijednosti porasta u odnosu na početnu vrijednost u 6. mjesecu za funkcionalne skupine SZO III/IV od 37 metara (97,5% CI: 5 do 69) te u funkcionalnoj skupini I/II od 12 metara (97,5% CI: -8 do 33). Porast u 6MWD postignut s macitentanom održan je tijekom trajanja ispitivanja.

Liječenje macitentanom 10 mg u 6. mjesecu uzrokovalo je 74% veću šansu za poboljšanje u funkcionalnoj klasi SZO u odnosu na placebo (omjer rizika 1,74; 97,5% CI: 1,10 do 2,74;  $p = 0,0063$ ).

Macitentan 10 mg poboljšao je kvalitetu života prema procjeni upitnikom SF-36.

#### Hemodinamske mjere ishoda

Hemodinamski parametri procijenjeni su na podskupini bolesnika (placebo [N = 67] te na onima koji su primali macitentan 10 mg [N = 57]) nakon 6 mjeseci liječenja. Bolesnici liječeni macitentanom 10 mg postigli su medijan smanjenja od 36,5% (97,5% CI: 21,7 do 49,2%) plućne vaskularne rezistencije te porast od 0,58% L/min/m<sup>2</sup> (97,5% CI: 0,28 do 0,93 L/min/m<sup>2</sup>) kardijalnog indeksa u usporedbi s placebom.

#### Dugotrajni podaci o plućnoj arterijskoj hipertenziji

Tijekom dugotrajnog praćenja 242 bolesnika koji su bili liječeni s 10 mg macitentana u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja SERAPHIN, od kojih su 182 bolesnika nastavila s macitentanom u otvorenom produžetku ispitivanja (SERAPHIN, otvorena faza) (dvostruko slijepa/otvorena kohorta), Kaplan-Meierove procjene preživljenja u 1., 2., 5., 7. i 9. godini bile su 95%, 89%, 73%, 63% odnosno 53%. Medijan vremena praćenja bio je 5,9 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji uglavnom se temelji na ekstrapolaciji podataka temeljem razina izloženosti usporedivih s onima koje se postižu uz raspon djelotvornih doza u odraslih, s obzirom na sličnost bolesti u djece i odraslih, kao i na potpunim podacima o djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze 3 TOMORROW, opisanog u nastavku.

Multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze 3 s jednom otvorenom skupinom u produžetku ispitivanja (TOMORROW) provedeno je radi procjene farmakokinetike, djelotvornosti i sigurnosti macitentana u pedijatrijskih bolesnika sa simptomatskim PAH-om.

Primarna mjera ishoda bila je karakterizacija farmakokinetike (vidjeti dio 5.2).

Ključna sekundarna objedinjena mjera ishoda bila je vrijeme do prve progresije bolesti koju je

potvrdilo Povjerenstvo za kliničke događaje (engl. *Clinical Events Committee*, CEC) u razdoblju od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, a koja se definirala kao smrt (svi uzroci) ili atrijska septostomija ili Pottsova anastomoza ili stavljanje na popis za transplantaciju pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a ili kliničko pogoršanje PAH-a. Kliničko pogoršanje PAH-a definiralo se kao potreba za uvođenjem ili uvođenje nove terapije specifične za PAH ili intravenskih diuretika ili kontinuirana primjena kisika I najmanje jedno od sljedećega: pogoršanje funkcionalne klase prema SZO-u ili pojava ili pogoršanje sinkope ili pojava ili pogoršanje najmanje 2 simptoma PAH-a ili pojava ili pogoršanje znakova zatajivanja desne strane srca koje ne odgovara na peroralne diuretike.

Druge sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme do prve hospitalizacije zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, vrijeme do smrti zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, oboje u razdoblju od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, vrijeme do smrti zbog bilo kojeg razloga od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, promjenu funkcionalne klase prema SZO-u te podatke o vrijednosti N-terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal probrain natriuretic peptide*, NT-proBNP).

*Pedijatrijska populacija (u dobi od  $\geq 2$  do manje od 18 godina)*

Ukupno je 148 bolesnika u dobi od  $\geq 2$  do  $< 18$  godina randomizirano u omjeru 1:1 za primanje macitentanom ili standardnog liječenja. Standardno liječenje uključivalo je terapije koje nisu specifične za PAH i/ili najviše 2 lijeka specifična za PAH (uključujući drugi ERA) izuzevši macitentan i intravenske/supkutane prostanoide. Srednja vrijednost dobi bila je 9,8 godina (raspon: 2,1 – 17,9 godina), pri čemu je 35 (23,6%) bolesnika bilo u dobi od  $\geq 2$  do  $< 6$  godina, 61 (41,2%) u dobi od  $\geq 6$  do  $< 12$  godina, a njih 52 (35,1%) u dobi od  $\geq 12$  do  $< 18$  godina. Većina bolesnika bila je bijele rase (51,4%) i ženskog spola (59,5%). Bolesnici su imali funkcionalnu klasu I (25,0%), II (56,1%) ili III (18,9%) prema kriterijima SZO-a.

Najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji bio je idiopatski PAH (48,0%), a slijedili su PAH povezan s poslijeoperacijskom prirođenom srčanom bolešću (28,4%), PAH povezan s koincidentnom prirođenom srčanom bolešću (17,6%), nasljedni PAH (4,1%) i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (2,0%). Koincidentna prirođena srčana bolest uključivala je samo tipično male koincidentne greške, kao što su pretrikuspidni ili posttrikuspidni šant, atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt ili otvoreni arterijski duktus, od kojih se nijedna ne smatra uzrokom prisutnog stupnja PAH-a.

Srednja vrijednost trajanja liječenja u randomiziranom ispitivanju iznosila je 183,4 tjedna u skupini liječenoj macitentanom te 130,6 tjedana u skupini koja je primala standardno liječenje.

U skupini liječenoj macitentanom opaženo je manje događaja ključne sekundarne mjere ishoda – progresije bolesti koju je potvrdio CEC – (21 događaj/73 bolesnika, 29%) nego u skupini koja je primala standardno liječenje (24 događaja/75 bolesnika, 32%), uz smanjenje apsolutnog rizika za 3%. Omjer hazarda iznosio je 0,828 (95% CI: 0,460; 1,492; 2-strana stratificirana p-vrijednost = 0,567). Na taj brojčani trend prema korisnom učinku uglavnom je utjecalo kliničko pogoršanje PAH-a.

#### *Druge sekundarne analize djelotvornosti*

Isti broj događaja prve potvrđene hospitalizacije zbog PAH-a opažen je u objema skupinama (11 uz macitentan naspram 11 uz standardno liječenje; prilagođeni HR = 0,912; 95% CI: 0,393; 2,118). Što se tiče vremena do smrti zbog PAH-a koju je potvrdio CEC i smrti zbog bilo kojeg uzroka, zabilježeno je ukupno 7 smrtnih slučajeva (od kojih je 6 bilo uzrokovano PAH-om prema potvrdi CEC-a) u skupini liječenoj macitentanom u odnosu na 6 smrtnih slučajeva (od kojih su 4 bila uzrokovana PAH-om prema potvrdi CEC-a) u skupini koja je primala standardno liječenje.

Prijavljen je brojčano veći udio bolesnika s PAH-om funkcionalne klase I ili II prema SZO-u u skupini liječenoj macitentanom u odnosu na skupinu koja je primala standardno liječenje u 12. tjednu (88,7% u skupini liječenoj macitentanom naspram 81,7% u skupini koja je primala standardno liječenje) i u

24. tjednu (90,0% u skupini liječenoj macitentanom naspram 82,5% u skupini koja je primala standardno liječenje).

Liječenje macitentanom pokazalo je tendenciju postotnog smanjenja početne vrijednosti NT-proBNP (pmol/L) u 12. tjednu u odnosu na skupinu koja je primala standardno liječenje (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,72; 95% CI: 0,49 do 1,05), no rezultati nisu bili statistički značajni (2-strana p-vrijednost = 0,086). Taj neznatčan trend bio je manje izražen u 24. tjednu (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,97; 95% CI: 0,66 do 1,43; 2-strana p-vrijednost = 0,884).

Rezultati za djelotvornost u bolesnika u dobi od  $\geq 2$  do manje od 18 godina bili su slični onima u odraslih bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 1$ mjeseca do manje od 2 godine)*

Uključeno je dodatnih 11 bolesnika u dobi od  $\geq 1$  mjeseca do manje od 2 godine, koji su primali macitentan bez randomizacije: 9 bolesnika iz skupine koja je primala otvoreno liječenje u ispitivanju TOMORROW i 2 japanska bolesnika iz ispitivanja PAH3001. PAH3001 bilo je multicentrično, otvoreno, neusporedno ispitivanje faze 3 u japanskih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od  $\geq 3$  mjeseca do manje od 15 godina) s PAH-om, provedeno radi procjene farmakokinetike i djelotvornosti macitentana.

Na početku ispitivanja, 6 bolesnika iz ispitivanja TOMORROW primalo je terapiju inhibitorom PDE5. Pri uključivanju u ispitivanje raspon dobi bolesnika iznosio je 1,2 – 1,9 godina. Bolesnici su imali PAH funkcionalne klase II (4 bolesnika) ili I (5 bolesnika) prema kriterijima SZO-a. Najčešća etiologija bio je PAH povezan s prirođenom srčanom bolešću (5 bolesnika), a zatim idiopatski PAH (4 bolesnika). Na početku se primjenjivala dnevna doza od 2,5 mg macitentana dok bolesnici nisu navršili 2 godine. Nakon medijana praćenja od 37,3 tjedna ni u jednog bolesnika nisu zabilježeni događaji progresije bolesti koju je potvrdio CEC, hospitalizacija zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, smrt zbog PAH-a koju je potvrdio CEC ni događaji smrti zbog bilo kojeg uzroka. Vrijednost NT-proBNP snižena je za 42,9% (n = 6) u 12. tjednu, za 53,2% (n = 5) u 24. tjednu te za 26,1% (n = 6) u 36. tjednu.

Na početku ispitivanja, 1 japanski bolesnik iz ispitivanja PAH3001 primao je terapiju inhibitorom PDE5. Oba su japanska bolesnika bila muškog spola, a pri uključivanju su bila stara 21 mjesec odnosno 22 mjeseca. Oba su ispitanika imala PAH funkcionalne klase I i II prema Panama kriterijima, a vodeća etiologija bio je poslijeoperacijski PAH. U 24. tjednu opaženo je smanjenje početne vrijednosti NT-proBNP od -3,894 pmol/L odnosno -16,402 pmol/L.

U ovoj dobnoj skupini nije ustanovljena izloženost usporediva s onom u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika macitentana i njegovog aktivnog metabolita uglavnom je dokumentirana na zdravim odraslim ispitanicima. Izloženost macitentanu u bolesnika s PAH-om bila je približno 1,2 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Izloženost aktivnom metabolitu, koji je približno 5 puta manje potentan od macitentana, u bolesnika bila je približno 1,3 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Farmakokinetika macitentana u bolesnika s PAH-om nije bila pod utjecajem težine bolesti. Nakon ponovljene primjene, farmakokinetika macitentana je proporcionalna dozi do i uključujući 30 mg.

#### Apsorpcija

Maksimalne plazmatske koncentracije macitentana postižu se otprilike 8–9 sati nakon primjene filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju. Stoga se plazmatske koncentracije macitentana i njegovog aktivnog metabolita smanjuju polako s prividnim poluvijekom eliminacije od približno 16 odnosno 48 sati.

U zdravih ispitanika, izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu nije izmijenjena u prisutnosti hrane i stoga se macitentan može uzimati s hranom ili bez nje.

#### Distribucija

Macitentan i njegov aktivni metabolit u velikoj se mjeri vežu za proteine plazme (> 99%), prvenstveno na albumin i u manjoj mjeri na alfa-1 kiseli glikoprotein. Macitentan i njegov aktivni metabolit ACT-132577 dobro se distribuiraju u tkiva kako je to naznačeno prividnim volumenom distribucije ( $V_{ss}/F$ ) od približno 50 L za macitentan odnosno 40 L za ACT-132577.

#### Biotransformacija

Macitentan ima četiri primarna puta metaboličke razgradnje. Oksidativna depropilacija sulfamida daje farmakološki aktivni metabolit. Ova reakcija ovisi o sustavu citokroma P450, uglavnom CYP3A4 (približno 99%) s manjim doprinosima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit cirkulira u humanoj plazmi i može doprinijeti farmakološkom učinku. Drugi metabolički putevi daju produkte bez farmakološke aktivnosti. Kod tih puteva najvažniju ulogu igra CYP2C9, uz manji doprinos CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

#### Eliminacija

Macitentan se izlučuje samo nakon opsežnog metabolizma. Glavni put izlučivanja je putem mokraće na što otpada otprilike 50% doze.

#### Posebne populacije

Utjecaj dobi, spola ili etničkog podrijetla na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita nije klinički značajan.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu povećana je za 1,3 odnosno 1,6 puta u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ovaj porast nije se smatrao klinički značajnim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre

Izloženost macitentanu bila je smanjena za 21%, 34% i 6% te za aktivni metabolit za 20%, 25% odnosno 25% u odraslih ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Ovo smanjenje nije se smatralo klinički značajnim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 1$ mjeseca do manje od 18 godina)

Farmakokinetika macitentana i njegova aktivnog metabolita aprocitentana okarakterizirana je u 47 pedijatrijskih bolesnika u dobi od  $\geq 2$  godine i 11 bolesnika u dobi od  $\geq 1$  mjeseca do manje od 2 godine.

Režimi doziranja macitentana na temelju tjelesne težine doveli su do opaženih/simuliranih razina izloženosti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina koje su bile usporedive s izloženosti u odraslih bolesnika s PAH-om i zdravih ispitanika koji su primali dozu od 10 mg jednom dnevno.

U dobnoj skupini od  $\geq 1$  mjeseca do manje od 2 godine nisu postignute razine izloženosti macitentanu usporedive s onima u odraslih bolesnika s PAH-om koji su primali dozu od 10 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U pasa je macitentan smanjio krvni tlak pri izloženosti sličnoj terapijskoj izloženosti u ljudi. Zadebljanje intime koronarnih arterija uočeno je pri 17 puta većoj izloženosti nego kod ljudi nakon 4 do 39 tjedana liječenja. Zbog osjetljivosti specifične za pojedine vrste i sigurnosne granice, smatra se da ovaj nalaz nije relevantan za ljude.

Povećana težina jetre i hepatocelularna hipertrofija uočene su u miševa, štakora i pasa nakon liječenja macitentanom. Ove su promjene bile uvelike reverzibilne i smatrane su bezopasnim prilagodbama jetre na povećane zahtjeve metabolizma.

Macitentan je inducirao minimalnu do blagu hiperplaziju sluznice i upalnu infiltraciju podsluznice nosne šupljine u ispitivanjima kancerogenosti na miševima u svim dozama. Nisu zabilježene nikakve promjene na nosnoj šupljini u tromjesečnom ispitivanju toksičnosti u miševa ili štakora i pasa.

Macitentan se nije pokazao genotoksičan u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova. Macitentan nije bio fototoksičan *in vivo* nakon pojedinačne doze pri izloženosti do 24 puta većoj od izloženosti u ljudi.

Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora, nisu otkrila kancerogeni potencijal pri izloženosti 18 puta većoj odnosno 116 puta većoj od izloženosti kod ljudi.

Dilatacija tubula testisa uočena je u ispitivanjima kronične toksičnosti kod mužjaka štakora i pasa sa sigurnosnom granicom od 11,6 odnosno 5,8. Dilatacija tubula bila je u potpunosti reverzibilna. Nakon 2 godine liječenja, atrofija tubula testisa uočena je u štakora pri 4 puta većoj izloženosti od one kod ljudi.

Hipospematogeneza je uočena u doživotnom ispitivanju kancerogenosti u štakora i ispitivanjima toksičnosti s ponovljenom dozom u pasa pri izloženostima koje pružaju sigurnosne granice od 9,7 u štakora i 23 u pasa. Sigurnosne granice za plodnost bile su 18 za mužjake i 44 za ženke štakora. Nisu uočene nikakve promjene na testisima u miševa nakon liječenja u trajanju do dvije godine.

Macitentan se pokazao teratogen u kunića i štakora pri svim ispitanim dozama. U obje vrste uočeni su kardiovaskularni poremećaji te nenormalna fuzija mandibularnog luka.

Primjena macitentana na ženkama štakora od kasnog graviditeta do laktacije pri izloženosti majke 5 puta većoj od izloženosti kod ljudi uzrokovala je smanjeno preživljavanje mladunčadi i oštećenje sposobnosti razmnožavanja podmlatka izloženog macitentanu tijekom kasne faze boravka u maternici i putem mlijeka tijekom perioda sisanja.

Liječenje mladih štakora od postnatalnog dana 4 do dana 114 uzrokovalo je smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini, koje je imalo sekundarne učinke na razvoj (blaga odgoda spuštanja testisa, reverzibilna redukcija duljine dugih kostiju i produljeni ciklus estrusa). Kod izloženosti sedam puta većoj od izloženosti kod ljudi uočeni su blago povišen preimplantacijski i postimplantacijski gubitak, smanjen prosječan broj mladunčadi i smanjena težina testisa i epididimisa. Atrofija tubula testisa i minimalni učinci na reproduktivne varijable kao i na morfologiju sperme uočeni su pri izloženosti 3,8 puta većoj od one kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

manitol  
celuloza, mikrokristalična  
povidon K-30  
natrijev škroboglikolat (vrsta A)  
magnezijev stearat

#### Film-ovojnica:

poli(vinilni alkohol) (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
PEG 3350 (E1521)  
talk (E533b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Blisteri: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Bočice: Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVdC/Alu blisteri koji sadrže 30, 60 ili 120 filmom obloženih tableta ili PVC/PVdC/Alu perforiranim blisterima za jediničnu dozu koji sadrže 30x1 filmom obloženih tableta.

HDPE bočica s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i 2 jedinice silikagel sredstva za sušenje: 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Teva GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-759441592

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

30.04.2025. / -

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-